INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°28

BUSCA REALIZADA EM 12 DE MAIO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

OBJETIVO:

Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 12 ARTIGOS E 15 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência de publicações por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ FRANÇA

Estudo retrospectivo para avaliar a eficácia de tocilizumabe (TCZ) em acometidos por COVID-19. Os desfechos clínicos considerados foram óbitos e/ou admissões em unidade de cuidado intensivo. O critério de inclusão de pacientes obedeceu a uma série de fatores, incluindo deterioração da saúde do paciente, ausência de contraindicação para TCZ, confirmação de COVID-19 por teste de PCR, presença de lesões pulmonares, entre outros. O tratamento padrão oferecido a todos os pacientes era composto hidroxicloroquina ou lopinavir/ritonavir e eventualmente corticoides (sem indicação de doses pelos autores). Dois grupos foram definidos. O grupo TCZ foi composto por 20 pacientes que receberam o tratamento padrão e TCZ (entre 1 e 2 doses — sem especificação) durante 13 dias. O grupo controle, de 25 pessoas, não foi administrado com TCZ, apenas o tratamento padrão durante 18 dias. O grupo TCZ apresentou índice de comorbidade de Charlson maior do que o grupo controle (média: 5,3 [DP: ± 2,4] *vs.* média: 3.4 [DP: ±2,6]; $p = 0{,}014$); tempo e volume de oxigenação suplementar também foi maior no grupo TCZ (13L/min *vs.* 6L/min, $p < 0{,}001$ e 12 dias *vs.* 4 dias, $p = 0{,}009$). Contudo, sobre os desfechos observados (óbitos e/ou admissões em unidade de cuidado intensivo), a proporção foi maior no grupo controle (72% *vs.* 25%, $p = 0{,}002$), assim como a necessidade de ventilação mecânica. Eventos de óbito foram maiores no grupo controle, apesar de não mostrar significância estatística (48% *vs.* 25%, $p = 0.066$). Por último, quando os desfechos são avaliados em conjunto, há clara proporção maior de indivíduos do grupo controle sofrendo óbito ou admissão em unidades de cuidado intensivo (25% *vs.* 72%, $p = 0{,}002$). Os autores discutem que há evidências claras de melhores desfechos no grupo TCZ, porém admitem necessidade de outros estudos que superem o reduzido número amostral por eles analisado.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7/10 critérios elegíveis foram atendidos, revelando qualidade metodológica moderada. No entanto, é possível observar algumas fragilidades, como o número amostral pequeno, estudo realizado em apenas um centro, ausência de estratégia para se contornar fatores de confusão e omissão sobre as doses das drogas administradas. Além disso, há equívoco na classificação do tipo de estudo pelos autores, pois o mesmo deve ser tratado como coorte retrospectiva, e não como caso-controle. Com base nas fragilidades apontadas, os resultados do estudo devem ser interpretados com cautela.

HIDROXICLOROQUINA

ESTUDO DE TOXICOLOGIA \ FRANÇA

Neste estudo, foi avaliado a farmacocinética da hidroxicloroquina (HCQ) em pacientes com COVID-19, visto que vários esquemas terapêuticos e dosagens desse medicamento são utilizados, porém ainda não há informações sobre sua farmacocinética nessa população. Para alcançar os objetivos, foram coletadas amostras de sangue de 57 pacientes com COVID-19 por 7 dias e as

concentrações foram comparadas com perfis cinéticos simulados. Como atualmente não há diretrizes claras para um regime de dosagem ideal, diferentes regimes posológicos foram aplicados: regime 1 (200 mg 3 vezes ao dia); regime 2 (400 mg 2 vezes no dia 1 seguido por 200 mg 3 vezes ao dia); regime 3 (400 mg 2 vezes no dia 1 seguido de 400 mg 1 vez ao dia) e regime 4 (600 mg 2 vezes no dia 1 seguido de 400 mg 1 vez ao dia). Para o regime 4, usado exclusivamente para pacientes em unidades de terapia intensiva, os comprimidos foram triturados e administrados por tubo de alimentação. Os autores discorrem que ainda não há um limite de eficácia para o tratamento da HCQ e descrevem que os resultados obtidos variaram de não detectável a 0,2 mg/L em todos os regimes medicamentosos. Em seguida, discutem que vários estudos sugerem que a concentração plasmática de HCQ não deve exceder 1 mg/L, porém essa recomendação deve ser interpretada com cautela, pois os pacientes com COVID-19 podem receber co-prescrições que podem piorar a cardiotoxicidade da hidroxicloroquina (por exemplo, azitromicina) ou apresentar problemas cardíacos preexistentes junto com a COVID-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de estudos de farmacocinética e farmacodinâmica. Em leitura crítica, os autores não descrevem ou discutem os dados obtidos, apresentando-os somente em formato de tabela. Além disso, o tamanho amostral de cada regime e cada dosagem variou de 1 a 14 pacientes, o que dificulta a análise e interpretação dos dados. Os autores não mencionam se outras medicações foram administradas concomitantemente, que poderiam reduzir a absorção ou alterar o metabolismo hepático da HCQ.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Nesta coorte retrospectiva, os pesquisadores avaliaram a eficácia da hidroxicloroquina (HCQ), associada ou não à azitromicina (AZM), a partir de uma amostra aleatória de 1438 pacientes hospitalizados com COVID-19 (confirmada por RT-PCR), admitidos em 25 hospitais da região metropolitana de Nova York. A mortalidade hospitalar (desfecho primário), o número de paradas cardíacas e os achados anormais no eletrocardiograma (arritmia ou extensão QT) foram comparados entre 4 grupos de pacientes: aqueles que receberam HCQ + AZM (n = 735, ou 51.1%), os que receberam somente HCQ (n = 271, ou 18.8%), os que receberam somente AZM (n = 211, ou 14,7%), e o grupo controle (n = 221, ou 15,4%), que não recebeu nenhum dos 2 medicamentos. Os resultados clínicos (análise não ajustada) por grupo de tratamento indicaram que foram observadas diferenças significativas na mortalidade hospitalar entre os grupos: HCQ + AZM (n = 189, 25,7% [IC95%, 22,3% — 28,9%]), HCQ isolada (n = 54, 19,9% [IC95%, 15,2%-24,7%]), AZM isolada (n = 21, 10,0% [IC 95%, 5,9% -14,0%]) e controle (n = 28, 12,7 [IC 95%, 8,3% -17,1%]). Já na análise primária, após ajuste para dados demográficos, hospital específico, condições preexistentes e gravidade da doença, não foram encontradas diferenças significativas na mortalidade entre os pacientes que receberam HCQ + AZM (HR ajustado = 1,35 [IC 95%, 0,76-2,40]), apenas HCQ (HR ajustado = 1,08 [IC 95%, 0,63-1,85]) ou AZM isolada (HR ajustado = 0,56 [IC 95%, 0,26-1,21]), em comparação com nenhum dos medicamentos (grupo controle). Achados anormais de ECG foram mais comuns entre os pacientes

que receberam HCQ + AZM e HCQ isoladamente. No entanto, em modelos de regressão logística, não houve diferenças significativas entre os grupos. Em relação às paradas cardíacas, estas foram mais frequentes em pacientes que receberam HCQ + AZM, em comparação com pacientes que não receberam nenhum medicamento, mesmo após análise ajustada. Os autores concluem, a partir dos resultados obtidos, que o tratamento com HCQ, AZM, ou ambos (HCQ + AZM), em comparação com nenhum dos tratamentos, não foi significativamente associado a diferenças na mortalidade hospitalar. No entanto, alertam que a interpretação desses achados pode ser limitada pelo desenho observacional utilizado.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10/11 critérios foram atendidos, indicando boa qualidade metodológica. Trata-se de um estudo com grande número amostral, que selecionou, de forma aleatória, pacientes com internações hospitalares longas, complicadas e contínuas. Algumas limitações do estudo foram apontadas pelos próprios autores: o estudo avaliou apenas as mortes hospitalares, dessa forma, possíveis mortes fora do ambiente hospitalar podem não ter sido computadas nas análises. Vários fatores de confusão foram identificados e levados em consideração durante as análises estatísticas. Contudo, alguns fatores em potencial, como marcadores inflamatórios associados à gravidade da COVID-19, não foram medidos com frequência e, portanto, não foram considerados nas análises ajustadas (modelagem). Em adição, é provável que existam outras incertezas residuais não medidas, devido a fatores não incluídos na análise. É possível que alguns eventos adversos, medidos durante qualquer período de internação dos pacientes, possam ter sido computados antes da administração dos medicamentos (que ocorreu, em média, 1 dia após admissão dos participantes). Os intervalos de confiança para alguns dos achados são amplos, refletindo limites no poder do estudo para algumas análises. Dado o modelo observacional do estudo, ensaios clínicos ainda continuam sendo necessários para fornecer evidência causal definitiva do efeito da HCQ e da AZM sobre a mortalidade, além de proporcionar uma oportunidade para controlar com maior precisão a gravidade do paciente na linha de base, as doses e o momento correto da administração desses medicamentos.

(HIDROXI)CLOROQUINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Trata-se de estudo descritivo em que é verificado se há fator protetivo contra COVID-19 em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e que utilizam (hidroxi)cloroquina. Com base em dados obtidos nos registros da Aliança Global de Reumatologia — COVID-19 (COVID-19 Global Rheumatology Alliance), foram identificados 80 pacientes com LES e COVID-19, em sua maioria mulheres (90%) menores de 65 anos. Do total de casos observados, 64% faziam uso de (hidroxi)cloroquina antes da infecção por SARS-CoV-2 e a frequência de hospitalização não diferiu entre indivíduos tratados e não tratados com (hidroxi)cloroquina [55% (16/29) *vs.* 57% (29/51); $p > 0,05$; teste $\chi 2$). Também não há diferenças significativas entre pacientes que necessitaram de cuidados intensivos (ventilação invasiva

e não-invasiva, ECMO) que faziam uso ou não da droga (33% *vs.* 45%). Os autores discutem que há indicativos de eficácia de (hidroxi)cloroquina contra COVID-19 em estudos *in vitro*. Contudo, em estudos *in vivo*, há incertezas sobre as doses necessárias para atingir concentrações eficazes da droga no sangue, a qual gira em torno de 6700 ng/mL (EC90), concentração superior ao que é encontrado em pacientes com LES e que utilizam a droga (~1679–5038 ng/mL). Por último, ainda não há clareza sobre níveis seguros de administração de (hidroxi)cloroquina.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 5/8 critérios foram atendidos, indicando qualidade metodológica moderada. O estudo demonstra certas fragilidades, como amostra pequena, sem identificação de fatores de confusão e comentários sobre histórico dos pacientes e critérios para inclusão dos indivíduos nas amostras. Mesmo assim, trata-se de comunicação de uma aliança global de pesquisadores em reumatologia com informações relevantes no contexto da COVID-19.

NATALIZUMABE

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

O artigo descreve um relato de caso de paciente do sexo masculino de 28 anos de idade em tratamento para esclerose múltipla (EM) com anticorpo monoclonal natalizumabe, que foi confirmado para COVID-19. Um dos eventos adversos observados no tratamento prolongado com natalizumabe para EM foi a redução da resposta imunológica do sistema nervoso central, fazendo com que alguns vírus causem leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Para mitigar o risco, o paciente em questão recebeu o medicamento em intervalos menos frequentes de 6 a 8 semanas, diferente do esquema de tratamento aprovado a cada 4 semanas. Os sintomas da COVID-19 tiveram início em 11 de março, no dia 19 de março, foi internado e tratado com antipiréticos, hidroxicloroquina e antibióticos, e teve alta no dia 1º de abril, com duas amostras de *swab* negativas e melhora clínica. Após a recuperação, o natalizumabe foi administrado na janela da dose prolongada (6 a 8 semanas), sem agravamento ou novos sintomas. Os autores concluem que não se deve interromper ou atrasar o retratamento com natalizumabe por mais de 8 semanas em pacientes recuperados da COVID-19.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, o estudo atendeu 6/8 critérios. Apesar disso, deve-se ressaltar que relatos de caso não produzem evidências robustas para tomada de decisão.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

LOPINAVIR/RITONAVIR

RELATO DE CASO \ *POLÔNIA*

Os autores discutem o surgimento de lesões cutâneas em pacientes com a COVID-19 e descrevem o caso de um homem de 35 anos, que, uma semana antes da internação por COVID-19, havia sido diagnosticado com neurite óptica e o tratamento prescrito em regime ambulatorial incluiu 16 mg de metilprednisolona. Após o diagnóstico e consequente internação, o paciente iniciou terapia oral com lopinavir/ritonavir (400/100). Após 10 dias de administração de lopinavir/ritonavir, o paciente desenvolveu uma erupção cutânea maculopapular com coceira, sendo que não apresentava histórico de dermatite de contato, reações adversas prévias a medicamentos ou outras reações de hipersensibilidade. Considerando o tratamento prévio com metilprednisolona, decidiu-se aumentar a dose de corticosteroides sistêmicos e iniciar o tratamento tópico com corticosteroides e anti-histamínicos sistêmicos. Durante 10 dias de seguimento, as lesões cutâneas desapareceram quase completamente. Em seguida, relatam que dados coletados por dermatologistas analisando lesões cutâneas em 88 pacientes italianos com COVID-19 mostram que um quinto deles desenvolveu manifestações cutâneas, porém não foi observada correlação entre a gravidade da doença e as manifestações cutâneas. Os autores destacam, no entanto, que mais dados precisam ser obtidos para definir o envolvimento cutâneo no curso da infecção por SARS-CoV-2 e que, além do lopinavir/ritonavir, o darunavir, abacavir ou efavirenz, também já foram relatados como causa de erupção cutânea maculopapular. Apesar dessas observações, ainda não se pode afirmar que a erupção maculopapular descrita foi decorrente do uso do lopinavir/ritonavir. Por fim, afirmam que há suspeita de que a infecção pelo SARS-CoV-2 possa ser um cofator para erupção cutânea maculopapular. No entanto, o papel da SARS-CoV-2 na indução de lesões cutâneas ainda é incerto e precisa ser esclarecido com base em pesquisas e observações adicionais.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 3/8 critérios foram contemplados. O artigo mescla o relato de caso com comentários dos autores sobre possíveis manifestações cutâneas no curso da COVID-19, sendo estas associadas ao uso de medicamentos ou não. Trata-se de um fato que merece observação para auxiliar na identificação de sintomas da COVID-19, sobretudo porque, no caso apresentado, o paciente não apresentou sintomas respiratórios e, por isso, mais estudos devem ser conduzidos.

HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASO \ *TURQUIA*

Nesse estudo os autores avaliaram três pacientes com efeitos cardíacos adversos após administração de hidroxicloroquina (HCQ). No primeiro caso, uma médica de 37 anos, com histórico de hipertensão, tomou um comprimido de 200mg de HCQ, por profilaxia, após contato com paciente diagnosticado com COVID-19. Algumas horas depois deu entrada em UTI com diagnóstico de taquicardia supraventricular e extra-sístoles ventriculares (180 bpm e intervalo QTc de 506 ms). Após

tratamento para os sintomas cardíacos a paciente recebeu alta. No segundo caso, um homem de 58 anos, hipertenso e positivo para COVID-19, foi hospitalizado após queixa de taquicardia, fraqueza muscular e falta de ar. No momento da admissão, ele estava usando HCQ 200 mg, azitromicina 500 mg e oseltamivir 75 mg. Seus sintomas começaram 24 horas após as doses iniciais. O ECG revelou prolongamento do QTc em 500 ms. O tratamento com HCQ foi suspenso. No dia seguinte, o ECG mostrou intervalo QTc de 457 ms. Mesmo com a condição cardíaca normalizada, o paciente permaneceu internado por 12 dias até receber alta. No terceiro caso, um médico de 24 anos, sem qualquer comorbidade, foi recebido em ambulatório devido a náusea, fraqueza e taquicardia. Suas queixas começaram após duas doses profiláticas com HCQ para COVID-19. Sua frequência cardíaca era 110 bpm com taquicardia sinusal e intervalo QTc de 430 ms. A HCQ foi descontinuada e suas queixas melhoraram em uma semana. Apesar da recomendação de Gendrot *et al.* (2020) para uso da hidroxicloroquina como medida profilática da COVID-19, esses resultados sugerem que esta terapia não deva ser utilizada com esta finalidade.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5/8 critérios foram contemplados, revelando razoável qualidade metodológica. No entanto, não há descrição detalhada das características demográficas dos pacientes, nem do histórico médico. Além disso, os testes e os resultados de cada intervenção foram superficialmente descritos.

REMDESIVIR

ARTIGO DE OPINIÃO \ *REINO UNIDO*

Este trabalho discute questões sobre os resultados do ensaio clínico sobre os benefícios do remdesivir no tratamento da COVID-19, anunciados pelo NIH e NIAID, seguida de rápida autorização pelo FDA. O principal resultado do ensaio clínico foi a redução do tempo de recuperação (31% mais rápido) em relação ao grupo que recebeu placebo (p <0,001). No entanto, os autores discutem que não foram apresentados resultados completos do estudo, portanto, não existem informações disponíveis sobre os métodos, outros resultados e ainda sobre a análise dos dados. A interrupção do braço que recebeu placebo pode ser prematura, já que nenhum benefício de mortalidade foi demonstrado para o remdesivir (11% *vs.* 8%, p = 0.059), a tendência de resultados significativos pode não ser mantida ao longo do estudo. Apenas dois dos 27 resultados previstos no registro do ensaio clínico foram anunciados, o que leva a crer que somente os resultados favoráveis ao medicamento tenham sido divulgados, além disso, as razões para não apresentar os outros resultados não foram declaradas. Os autores reforçam que um novo resultado primário tem sido usado para informar as políticas, sem os demais resultados do ensaio clínico. Não há boas evidências de que ele reduza o número de mortes pela COVID-19, já que, em um estudo publicado na Lancet, o remdesivir não se mostrou capaz de reduzir a mortalidade, tempo de melhora clínica, necessidade de ventilação mecânica e a carga viral. Os autores concluem que apesar da urgência que a pandemia impõe, substituir resultados não declarados por resultados isolados, e resultados modestos por resultados mais importantes, não ajuda os doentes da atual pandemia ou em outro momento da doença.[8]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, o artigo atendeu 5/6 critérios. Os principais pontos fortes foram a exploração dos motivos de divulgar alguns resultados em detrimento de outros previstos no próprio ensaio clinico, caracterizando viés de relato seletivo.

REMDESIVIR, FAVIPIRAVIR, HIDROXICLOROQUINA, CLOROQUINA E AZITROMICINA

REVISÃO NARRATIVA \ *GANA, UGANDA, CHINA*

Neste artigo de revisão, os autores discorreram sobre medicamentos mais utilizados globalmente no tratamento da COVID-19. Devido à fisiopatologia desconhecida do vírus, são propostas combinações terapêuticas a fim de melhorar a resposta de diminuição da carga viral, bem como impedir a progressão da lesão pulmonar. Os pontos chaves dos medicamentos apresentados são descritos. O favipiravir foi bastante utilizado na Influenza, impedindo a replicação viral. Na COVID-19, não há estudos clínicos robustos disponíveis. O remdesivir é visto como uma droga promissora por causa de resultados de estudos *in vitro*, devido ao seu amplo espectro contra coronavírus, bem como o SARS-CoV-2. Em estudos clínicos observou-se, a partir de seu uso, uma melhora na taxa de oxigenação. No que se refere aos eventos adversos observados: choque séptico, lesão renal aguda e hipotensão, bem como lesões hepáticas pela alteração das transaminases. A azitromicina tem sido administrada em pacientes com a COVID-19 devido sua ação anti-bacteriana em uma infeção secundária. Em estudos *in vitro*, demonstrou-se atividade sinérgica com alguns antivirais. Os estudos com o uso da azitromicina possuem muitas fragilidades, portanto a sua eficácia ainda não está definida. Cloroquina e Hidroxicloroquina são conhecidas como indicação terapêutica para a malária e artrite reumatoide e com relativa segurança e tolerabilidade. Embora na indicação para tratamento da COVID-19, a partir do uso de uma outra posologia, necessita-se de um monitoramento cardíaco, devido ao risco de arritmias. Em estudo clínico em pacientes grávidas com o uso de CQ ou HCQ, observou-se toxicidade ocular. Até o momento, o uso de HCQ na COVID-19 permanece inconclusivo. Os autores ratificam que a associação de azitromicina com cloroquina seja cardiotóxica e sugerem que o remdesivir e o favipiravir seriam opção de uso em associação com a azitromicina na terapêutica da COVID-19. Por fim, concluem que, pela ausência da definição de um tratamento para essa doença, os métodos de barreira física, isolamento social e uso de máscaras devem ser mantidos.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, observou-se que os autores descrevem a metodologia de busca de sua bibliografia, embora não informem os critérios de seleção destes estudos. Muitos dos estudos selecionados foram observacionais e relato de casos, com fragilidades descritas, sendo poucos os estudos clínicos randomizados. Desta forma, o que foi exposto pelos autores não subsidia a tomada de decisão clínica referente aos medicamentos apresentados.

TERAPIAS DIVERSAS

REVISÃO NARRATIVA \ ÍNDIA

Corticosteroides, lopinavi/ritonavir, darunavir/cobicistate, remdesivir, cloroquina, hidroxicloroquina, azitromicina, tociluzumabe, plasma covalescente: Os autores discorrem sobre a COVID-19 nos pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 (DM1/DM2). 1) Descrevem como a DM afeta a COVID-19: embora não haja uma literatura que evidencie a predisposição desses pacientes ao contágio pelo SARS-CoV-2, muitos dos pacientes com DM1/DM2 manifestam sintomas graves da doença e morrem pela COVID-19. O paciente diabético possui imunidade inata comprometida e, ao contrair a COVID-19, responde de forma intensa, produzindo uma grande quantidade de citocinas, causando maior lesão pulmonar. Possuem maior concentração sérica de D-dímero e assim uma maior ativação do sistema hemostático. Além disso, o uso de IECA e BRA aumenta a expressão de receptores de ECA2, atuando em maior entrada do vírus na célula. 2) Descrevem como a COVID-19 afeta a DM: estudos pré-clínicos sugerem que a infecção por SARS-CoV-2 está relacionada à piora do controle glicêmico, agravamento da resistência à insulina e ainda no quadro da infecção, a hipocalemia a partir do aumento da aldosterona, ocasionando a piora do controle glicêmico. Sendo assim, os autores consideram a fisiopatologia dessas doenças e descrevem como os medicamentos mais utilizados como terapêutica da COVID-19 agem no perfil glicêmico e perfil lipídico de pacientes diabéticos com infecção por SARS-CoV-2: corticosteroides (hiperglicemia/dislipidemia), lopinavir/ritonavir (lipodistrofia/dislipidemia), darunavir/cobicistate (lipodistrofia e hiperglicemia/dislipidemia), remdesivir (aumento da glicose sérica/aumento de lipídio sérico), Interferon-b1 (lesão na imunidade das células B/dislipidemia); cloroquina/hidroxicloroquina (melhora o perfil glicêmico em DM2/melhora o perfil lipídico em DM2), azitromicina (risco de disglicemia/dislipidemia), tociluzumabe (melhora o perfil glicêmico e diminui a hemoglobina glicada em DM/altera o perfil lipídico em DM). Desta forma, a partir do risco em potencial de paciente com DM ter a forma grave da COVID-19, os autores sugerem manter o uso dos medicamentos IECA/BRA e, de forma profilática e com cautela, administrar esses medicamentos apresentados.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, observou-se que os autores descrevem a metodologia de busca de sua bibliografia, embora não informem os critérios de seleção destes estudos. Quando descrevem o efeito da COVID-19 no perfil de glicose em pessoas com diabetes mellitus, trata-se de achados mais empíricos e teóricos, portanto devem ser validados em estudos clínicos. A COVID-19 ainda com sua fisiopatologia muito desconhecida, há ainda muitas hipóteses que devem ser validadas em estudos com tamanho amostral maior e com delineamentos mais robustos. A revisão é importante por explorar achados em pacientes com DM, bem como a terapêutica discutida na COVID-19.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 | SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

MEDICAMENTOS DIVERSOS

ARTIGO DE OPINIÃO \ ITÁLIA

Lopinavir/Ritonavir, interferon α, cloroquina, arbidol, ribavirina, hidroxicloroquina, azitromicina, ivermectina, remdesivir, tocilizumabe, calmostat, losartana e telmisartana: Neste artigo de opinião, os autores descrevem o resultado de alguns artigos em que a eficácia de diversos fármacos vem sendo avaliada, de forma *off-label*, contra a infecção por SARS-COV-2. Foram relatados estudos sobre os seguintes fármacos: lopinavir/ritonavir, interferon α, cloroquina, arbidol, ribavirina, hidroxicloroquina, azitromicina, ivermectina, remdesivir, tocilizumabe, calmostat, losartana e telmisartana. Após a apresentação dos resultados, sejam eles de estudos *in vitro* ou *in vivo*, os autores discutem brevemente as limitações metodológicas encontradas nesses estudos, o que, segundo eles, limitam a extrapolação desses resultados para a prática clínica. A partir dessa observação, os autores alertam que, até o presente, nenhum dos medicamentos comercialmente disponíveis se mostrou realmente eficaz contra a COVID-19, e sustentam a ideia de que o remdesivir está entre os fármacos mais promissores. Por fim, informam que vários ensaios clínicos que investigam novas terapias ainda estão em andamento, e defendem que a prevenção, o controle, a comunicação ativa e mais investimento em pesquisas são as únicas maneiras de superar esse desafio.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de artigos de opinião. Os autores partem de uma modesta revisão da literatura científica para embasar algumas opiniões emitida no artigo. Contudo, não foram descritas as estratégias de seleção das referências mencionadas. Da mesma forma, a descrição dos resultados e discussão sobre as limitações dos estudos foi feita de forma superficial. Não houve análise das referências relacionadas ao remdesivir que apoiem a opinião expressa pelos autores. Por fim, embora não tenham sido apresentadas referências que legitimem as recomendações dos autores, considera-se que tais sugestões estão coerentes com o cenário atual da pandemia, podendo ser de grande valia para a comunidade científica em geral.

VACINA

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ SUÍÇA

Nesse documento, a Organização Mundial da Saúde (OMS) levanta os ensaios referentes à vacina para COVID-19. Aqui são apresentados oito estudos em fase de avaliação clínica e 102 em análise pré-clínica. A OMS apresenta para esses 110 estudos a plataforma de vacina, tipo de vacina, a instituição responsável pelo estudo e o estágio atual do desenvolvimento.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. No documento não consta onde foram realizadas as buscas dos ensaios e se houve critérios para inclusão. No entanto, a OMS deixa claro que toma medidas razoáveis para avaliar a precisão das informações apresentadas nos estudos e que se exime da qualidade, segurança, eficácia, comercialização, e/ou violação de quaisquer dados apresentados nesses projetos.

REFERÊNCIAS

1. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc J-C, Badie J, Royer P-Y, *et al.* **Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients**. Médecine Mal Infect. 2020; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32387320
2. Martin-Blondel G, Ruiz S, Murris M, *et al.* **Hydroxychloroquine in COVID-19 patients: what still needs to be known about the kinetics**. Clin Infect Dis. 2020 May 11. pii: ciaa558. doi: 10.1093/cid/ciaa558.
3. Rosenberg E S, Dufort E M, Udo T, *et al.* **Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State**. JAMA. doi:10.1001/jama.2020.8630
4. Konig MF, Kim AHJ, Scheetz MH, Graef ER, Liew JW, Sismard J, *et al.* **Hydroxychloroquine for treatment of SARS-CoV-2 infection? Improving our confidence in a model-based approach to dose selection**. Ann Rheum Dis. 2020; Available from: doi.org/10.1016/j.medmal.2020.05.001
5. Borriello G, Ianniello A. **COVID-19 occurring during Natalizumab treatment: a case report in a patient with extended interval dosing approach**. Multiple Sclerosis and Related Disorders [Internet]. 1o de junho de 2020 [citado 12 de maio de 2020];41. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102165
6. Mazan P, Lesiak A, Skibinska M *et al.* **Maculopapular rash in COVID-19 patient treated with lopinavir/ritonavir**. Adv Dermatol Allergol doi: https://doi.org/10.5114/ada.2020.95029
7. Zengin R, Sarıkaya ZT, Karadağ N, Çuhadaroğlu Ç, Ergönül O, Kocagöz S. **Adverse Cardiac Events Related to Hydroxychloroquine Prophylaxis and Treatment of COVID-19**. Infect Dis Clin Microbiol 2020; 2(1): 24-26. DOI: 10.36519/idcm.2020.0012
8. Drysdale HM, DeVito NJ, Aronson JK. **The FDA has authorised remdesivir for use in COVID-19 patients: but there's no good evidence it reduces mortality**. Centre for Evidence-Based Medicine - cebm.net. Acessado em May 12, 2020.
9. Nyarko RO, Boateng E, Kahwa I, Boateng PO. **A comparison analysis on Remdesivir, Favipiravir, Hydroxychloroquine, Chloroquine and Azithromycin in the treatment of corona virus disease 2019 (Covid-19) - A Review**. World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences. Volume 9, Issue 5, 121-133. DOI: 10.20959/wjpps20205-16143.
10. Pal R, Bhadada SK. **COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics**. Diabetes Metab Syndr. 2020 May 6;14(4):513-517. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.049. [Epub ahead of print]
11. Provenzani A, Polidori P. **Covid-19 and drug therapy, what we learned**. International Journal of Clinical Pharmacy. https://doi.org/10.1007/s11096-020-01049-6
12. World Health Organization. **Draft landscape of COVID 19 candidate vaccines**. 11 May 2020. https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines
13. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 15:página 1-página 39

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (13 de maio de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 12/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04385095/ Reino Unido	Imunomodulador	Interferon beta 1a	Placebo	Recrutando	12/05/2020	Synairgen Research Ltd.
2	NCT04384497/ Suécia	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Recrutando	12/05/2020	Joakim Dillner; Danderyd Hospital; Karolinska University Hospital; Karolinska Institutet
3	NCT04385043/ Itália	Imunoterapia	Plasma hiperimune	Tratamento padrão	Recrutando	12/05/2020	University of Catanzaro; Azienda Ospedaliera Policlinico "Mater Domini"; Azienda Sanitaria Provinciale Di Catanzaro; Annunziata Hospital, Cosenza, Italy; Azienda Ospedaliera Bianchi-Melacrino-Morelli
4	NCT04383574/ China	Imunoterapia	Vacina experimental com SARS-CoV-2 inativado em escalonamento de doses	Placebo	Ainda não recrutando	12/05/2020	Sinovac Research and Development Co., Ltd.; Sinovac Biotech Co., Ltd
5	NCT04385264/ Suíça	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Placebo	Ainda não recrutando	12/05/2020	Center for Primary Care and Public Health (Unisante), University of Lausanne, Switzerland
6	NCT04383535/ Argentina	Imunoterapia	Plasma convalescente	Placebo	Ainda não recrutando	12/05/2020	Hospital Italiano de Buenos Aires

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 12/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
7	NCT04383548/ Egito	Imunoterapia	Hiper imunoglobulinas anti-SARS-CoV-2 preparadas a partir de plasma convalescente	Sem comparador	Ainda não recrutando	12/05/2020	Assiut University
8	NCT04384731/ França	Surfactante	Poractant alfa	Sem comparador	Ainda não recrutando	12/05/2020	Dr Christophe LENCLUD; Versailles Hospital
9	NCT04384588/ Chile	Imunoterapia	Plasma convalescente (pacientes com câncer e sem câncer)	Sem comparador	Recrutando	12/05/2020	Fundacion Arturo Lopez Perez; Confederación de la Producción y del Comercio (CPC); Bolsa de Santiago
10	NCT04385199/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Recrutando	12/05/2020	Henry Ford Health System
11	NCT04384380/ Taiwan	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Tratamento padrão	Recrutando	12/05/2020	Taoyuan General Hospital; Center for Drug Evaluation, Taiwan; Centers for Disease Control, Taiwan; Taiwan Food and Drug Administration; National Health Research Institutes, Taiwan
12	NCT04383717/ Egito	Imunomodulador	Levamisol e isoprinosina	Hidroxicloroquina + azitromicina	Ainda não recrutando	12/05/2020	Cairo University
13	NCT04384549/ França	Imunoterapia	Vacina BCG	Placebo	Ainda não recrutando	12/05/2020	Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 12/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
14	NCT04384458/ Brasil	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Sem comparador	Ainda não recrutando	12/05/2020	Nucleo De Pesquisa E Desenvolvimento De Medicamentos Da Universidade Federal Do Ceara
15	NCT04385186/ Colômbia	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	12/05/2020	National Blood Center Foundation, Hemolife; Universidad de Antioquia

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/20	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2- Aliança COVID-19 Brasil II: Pacientes Graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa- DENPE
3	25/03/20	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/20	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas- INI/FIOCRUZ
5	01/04/20	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas- HSJ / Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/20	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/20	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves - Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/20	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/20	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/20	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP- HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/20	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI- Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/20	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/20	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/20	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) - Brace Corona trial	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/20	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19)- Coalizão Covid-19 Brasil V- Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/20	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/20	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro- Santos- SP
18	08/04/20	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private - Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa- DENPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/20	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2 / gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/ FIOCRUZ Minas
21	11/04/20	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP- HCFMRP
22	14/04/20	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro- UFRJ
23	14/04/20	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/20	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro- UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private - Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de infecção pelo novo Coronavírus 2019 (SARS-CoV-2)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
27	17/04/20	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti- HEMORIO
28	17/04/20	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/20	Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais- PUCMG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa- DENPE
31	18/04/20	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas- UNICAMP
32	21/04/20	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo- CTTB
34	27/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de celulas-tronco mesenquimais em pacientes com Covid-19.	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul- HCPA/UFRGS
35	30/04/2020	Avaliação das Características Clínicas, Laboratoriais e Prognóstico de Pacientes com Lesão Cardíaca Infectados pelo COVID-19 ou Cardiotoxicidade pelo Tratamento com Hidroxicloroquina ou Azitromicina: CORONAHEART Registry	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
36	04/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antônio Prudente Hospital A. C. Camargo Cancer Center
37	04/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP- HCFMRP
38	04/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com Covid-19 e preditores de gravidade: Ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência- SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
39	07/05/2020	Monitorização dos efeitos cardiovasculares da Hidroxicloroquina/Azitromicina em pacientes com COVID-19	Universidade Federal de São Paulo Unifesp

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972